



TITLE:

リアプノフの手法 : 概説 (第9回生物数学の理論とその応用)

AUTHOR(S):

梶原, 毅

CITATION:

梶原, 毅. リアプノフの手法 : 概説 (第9回生物数学の理論とその応用). 数理解析研究所講究録 2013, 1853: 67-83

ISSUE DATE:

2013-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/195184>

RIGHT:

リアプノフの手法: 概説

岡山大学・環境生命科学研究科 梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)
Graduate School of Environmental and Life Science
Okayama University

1 序文

数学の生物学への応用の中で, リアプノフの方法を主とした安定性解析は主要なテーマの一つである。平衡点が大域的に安定だと, 多数の株が存在する状況でのウイルスの侵入解析など, 平衡点を用いた議論の説得力が強くなる。この分野は昔から研究されてきたが, 近年 Korobeinikov, McCluskey などの研究をきっかけとして大きく進歩した。本研究会で企画したミニシンポジウム「リアプノフの方法とその応用」の最初の講演として, リアプノフの方法についての概説を行なった。本稿はそのときの講演の内容を整備したものである。ただしこの分野は幅広く発展していることから研究全てにわたることは困難である。また著者達の研究に重点を置いている一方で, 本ミニシンポジウムで講演された他の方々の研究は含んでいないことをお断りする。

2 常微分方程式モデルのリアプノフ関数

常微分方程式に対してリアプノフの方法は古くから行われている。特に $x - 1 - \log x$ のタイプの関数が良く使われ, Volterra 型と呼ばれている。解に沿った微分が非正になる証明としては, 2 乗の形の和にする方法が主でありそれ故に限界があった。例えば, Nowak-Bangham [31] における単純に見える 3 変数モデルの内部平衡点の大域安定性も長く未解決であった。21 世紀になって Korobeinikov が相加相乗不等式の利用によって Volterra 型関数の手法に新たな息を吹き込み, この分野が一気に発展した。Korobeinikov の研究を中心に, さまざまな研究を紹介する。なお, この節において, 微分方程式の変数をまとめて \mathbf{x} , 右辺の定義するベクトル場を $\mathbf{f}(\mathbf{x})$, \mathbf{x} の関数 V の解に沿った時間微分は $\dot{V}(\mathbf{x})$ などと書き, 必要に応じて解の形に依存しない $\nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x})$ などの記法も用いる。

2.1 古典的なリアプノフ関数

次の方程式は, 出生死亡を考えた SIR モデルである。

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - dS - \beta SI, \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - dI, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - dR \quad (1)$$

R_0 を基礎再生産数とすると $R_0 = \beta\Lambda/(d\gamma)$ であり, $R_0 > 1$ のとき内部平衡点 (S^*, I^*, R^*) が存在する。 R は S, I によって決まってしまうので, R の式は考えない。この常微分方程式に対して次の式で Volterra 型の関数

$$V(S, I) = S - S^* \log S + I - I^* \log I$$

を定義する。\$V\$ を (1) の解に沿って微分する。すなわち

$$\dot{V}(\mathbf{x}) = -\frac{(d + \beta S^* I^*)(S - S^*)^2}{S} - \frac{\gamma(I - I^*)^2}{I} \leq 0$$

となる。リアプノフ関数の形は Volterra 型, 計算結果は 2 次式の負数倍の和であり, \$R\$ の式は使われない。あとで異なる状況の例が紹介される。

2.2 Korobeinikov による体内の感染症モデルに対するリアプノフ関数の構成

近年になって Korobeinikov が, 古典的な Volterra 型の関数およびその拡張が相加相乗不等式を通じて極めて大きな応用をもつことを示し, この分野を大きく発展させた。次の方程式は

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - mx - \beta xv, \quad \frac{dy}{dt} = \beta xv - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - bv \quad (2)$$

Nowak-Bangham [31] の, 体内における病原体と細胞のモデルである。\$x\$ は未感染細胞の数, \$y\$ は感染細胞の数, \$v\$ は血液中の病原体の数を表す。基礎再生産数 \$R_0\$ が 1 より大きいときに内部平衡点 \$(x^*, y^*, v^*)\$ が一意的に存在する。Korobeinikov [17] は, 内部平衡点が存在するときに, Volterra 型のリアプノフ関数が有効に機能することを示した。[17] により \$V\$ を

$$V(x, y, v) = x - x^* \log x + y - y^* \log y + \frac{1}{r}(v - v^* \log v)$$

と定義する。\$V\$ の (2) に沿った微分は, Korobeinikov [17] により,

$$\dot{V}(\mathbf{x}) = mx^* \left(2 - \frac{x}{x^*} - \frac{x^*}{x} \right) + \beta x^* v^* \left(3 - \frac{x^*}{x} - \frac{v^* y}{vy^*} - \frac{y^* xv}{yx^* v^*} \right)$$

と計算される。相加相乗不等式によって右辺の二つ項は非正となる。ラサールの不変原理を用いて内部平衡点が大域安定になることが始めて証明された。うまくキャンセルして相加相乗不等式になるのだが, 最初から見通すことは困難である。

なお, 次の出生死亡を考えた SEIR タイプの感染症流行モデル

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - dS - \beta SI, \quad \frac{dE}{dt} = \beta SI - \sigma E - dE, \quad \frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I - dI, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - dR$$

は Nowak-Bangham [31] のモデルと同等であり, 同じようにリアプノフ関数を作ることができる。

2.3 Nonlinear incidence モデル

感染症の流行モデルにおいて, 感染の発生率を規定する項 (incidence function) は, bilinear なものが最も簡単である。しかしより現実を反映させるために非線形の関数が使われることがあり, その場合にはリアプノフ関数の構成は難しくなる。Korobeinikov は, [18], [19] において, nonlinear incidence モデルに対して, リアプノフ関数の構成を行なった。次の方程式

$$\frac{dS}{dt} = \mu - f(S, I) - \mu S, \quad \frac{dI}{dt} = f(S, I) - \delta I. \quad (3)$$

は, 出生死亡を考え nonlinear incidence function を考えた SIR モデルである。なお, リアプノフ関数を構成するために, $f(S, I)$ に対していくつかの仮定が付された。

仮定

- (1) $f(S, I)$ は S について単調増加である。
- (2) 次の不等式が成り立つ。

$$\left(\frac{I}{I^*} - \frac{f(S, I)}{f(S, I^*)} \right) \left(1 - \frac{f(S^*, I^*)}{f(S^*, I)} \right) \leq 0$$

例えば, $f_S > 0$, $f_I > 0$, $f_{II} < 0$ ならば上の仮定が従う。内部平衡点 (S^*, I^*) が存在すると仮定する。そのとき V を

$$V(S, I) = S - \int_{S^*}^S \frac{f(S^*, I^*)}{f(\tau, I^*)} d\tau + I - \int_{I^*}^I \frac{f(S^*, I^*)}{f(S^*, \tau)} d\tau$$

のように定義する。bilinear incidence function の場合と同様に計算し, 上の仮定を用いることによって V が (3) のリアプノフ関数になることがわかる。nonlinear incidence function を導入した SEIR モデルに対しても, 同様にしてリアプノフ関数を構成することができる。

2.4 被食者捕食者モデル

古典的な Lotka-Volterra 捕食モデルにおいては, Volterra 型の関数が保存量になっており, 被食者に種内競争効果を入れると同じ関数がリアプノフ関数になることは良く知られている。感染症モデルと同様に, 被食者, 捕食者の増殖・死亡の項, および捕食項については, より一般的な nonlinear function のモデルが考えられる。Korobeinikov [20] は, 次の一般的な被食者捕食者モデル

$$\frac{dx}{dt} = \eta(x) - \omega(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = \kappa\omega(x, y) - \mu(y)$$

を考えた。この場合, $\eta(x)$, $\omega(x, y)$, $\mu(y)$ に対しての同様の仮定のもとで, 直前の nonlinear incidence 項を持つ感染症モデルと同様にして, リアプノフ関数を構成することができる。なお, 捕食モデルについては別のタイプの構成法も知られている。

2.5 免疫変数を含んだモデル

体内に病原体が侵入するとそれに対する免疫反応が用意されている。免疫変数を明示的に取り込んだモデルも調べられている。次のモデル

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv, \quad \frac{dy}{dt} = \beta xv - ay - pzy, \quad \frac{dv}{dt} = ary - bv, \quad \frac{dz}{dt} = qzy - mz \quad (4)$$

は Nowak-Bangham [31] の 3 変数モデルに免疫を追加したもので, やはり [31] に書かれている。これに対して, Pang *et al.* [32] が, 内部平衡点が存在すれば大域安定となることをリアプノフ関数を

構成することで示した。なお, Pang *et al.* [32] は体液性免疫, 両方の免疫変数を取り入れたモデルにおいても, リアプノフ関数を構成している。

免疫変数を考えない場合と同様に, incidence function を nonlinear にしたモデル

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - f(x, v), \quad \frac{dy}{dt} = f(x, v) - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - bv - pzv, \quad \frac{dz}{dt} = qzv - mz \quad (5)$$

を考える。\$f(x, y)\$ は, 免疫を考えないモデルの場合と同様の条件を満たすとする。(5) に内部平衡点 \$(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})\$ が存在すると仮定する。免疫を考えないモデルのリアプノフ関数から免疫を考えたモデルのリアプノフ関数を構成することができる。なお, 補助的に次のモデル

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - f(x, v), \quad \frac{dy}{dt} = f(x, v) - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - (b + p\hat{z})v, \quad (6)$$

を考える。\$(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v})\$ は (6) の内部平衡点となる。

2.3 節により, 次の \$U(x, y, v)\$ は免疫のないモデル (6) の Lyapunov 関数である。

$$U(x, y, v) = x - \int_{\hat{x}}^x \frac{f(\hat{x}, \hat{v})}{f(\tau, \hat{v})} d\tau + y - \hat{y} \log y + \frac{1}{r}(v - \hat{v} \log v)$$

次の関数 \$V(x, y, v, z)\$

$$V(x, y, v, z) = U(x, y, v) + \frac{p}{qr}(z - \hat{z} \log z)$$

を考え, 免疫変数を考えたモデル (5) に沿った \$V\$ の微分を計算すると, 補助方程式 (6) の右辺が定義するベクトル場を \$\mathbf{g}(x, y, v)\$ として

$$\dot{V}(\mathbf{x}) = \nabla U(x, y, v) \cdot \mathbf{g}(x, y, v) \leq 0$$

となり, \$U\$ に対する結果から \$V\$ がリアプノフ関数になることがわかる。細胞免疫モデルの場合も同様である。免疫刺激項はそれぞれ \$pv, py\$ の形にしてもよい。この方法は, Kajiwara and Sasaki でさらに詳しく研究されている。しかし Lang and Li [22] で示されているように, 免疫刺激項の形を大きく変えて非線形性を強くすると, 内部平衡点は不安定化することがある。

2.6 \$n\$-株モデル

病原体, 特にウイルスにおいては, 同じ種の中でも遺伝情報が少しずつ異なるものが存在することがあり, 株と呼ぶ。複数の株の感染を考えたモデルも研究されている。Iwasa *et al.* [12] は, 複数株の細胞性免疫モデルを考え, リアプノフ関数を構成して平衡点の大域安定性を導き, それを用いてウイルス株の侵入解析を行なった。解に沿った微分は2次関数によって非正であることが判定できていた。次の方程式

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \sum_{j=1}^n \beta x v_j, & \frac{dy_i}{dt} &= \beta_i x v_i - a_i y_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= a_i r_i y_i - b_i v_i - p_i v_i z_i, & \frac{dz_i}{dt} &= q_i v_i - m_i z_i, \quad (i = 1, \dots, n) \end{aligned} \quad (7)$$

は, Inoue *et al.* [11] における体液性免疫を考えた n 株モデルである。 v_i は株 i のウイルスの量, y_i は株 i のウイルスに感染された細胞の量, z_i は株 i のウイルスに特異的な免疫である。免疫刺激項は, v_i の一次式としている。 $R_0^i = (\lambda\beta_i r_i)/(db_i)$ とすると, これは株 i の基礎再生産数である。Iwasa *et al.* [12] の解析にならない次がわかる。次のような j と以下の条件

$$\begin{aligned}\hat{x} > 0, \hat{y}_i > 0, \hat{v}_i > 0, \hat{z}_i > 0 \quad (i = 1, \dots, j) \\ R_0^1 > \dots > R_0^j > \frac{\lambda}{d\hat{x}} \geq R_0^{j+1} > \dots > R_n\end{aligned}$$

を満たす平衡点 $(\hat{x}, \hat{y}_1, \hat{v}_1, \hat{z}_1, \dots, \hat{y}_j, \hat{v}_j, \hat{z}_j, 0, 0, 0, \dots, 0, 0, 0)$ が存在する。

V_i, S_i ($i = 1, \dots, n$) を次のように定義する。

$$\begin{aligned}V_0(x) &= x - \hat{x} \log x \\ V_i(\mathbf{x}_i) &= y_i - \hat{y}_i \log y_i + \frac{1}{r_i}(v_i - \hat{v}_i \log v_i) + \frac{p_i}{2q_i r_i}(z_i - \hat{z}_i)^2 \quad (i = 1, \dots, j) \\ V_i(\mathbf{x}_i) &= y_i + \frac{1}{r}v_i + \frac{p_i}{2q_i r_i}z_i^2 \quad (i = j+1, \dots, n) \\ S_0 &= d\hat{x} \left(1 - \frac{\hat{x}}{x}\right) \left(1 - \frac{x}{\hat{x}}\right) \\ S_i &= \beta_i \hat{x} \hat{v}_i \left(3 - \frac{\hat{x}}{x} - \frac{\hat{v}_i y_i}{v_i \hat{y}_i} - \frac{x \hat{y}_i \hat{v}_i}{\hat{x} y_i v_i}\right) - \frac{m_i p_i}{r_i q_i}(z_i - \hat{z}_i)^2 \quad (i = 2, \dots, j) \\ S_i &= \left(\beta_i \hat{x} - \frac{b_i}{r_i}\right) v_i - \frac{m_i p_i}{r_i q_i} z_i^2 \quad (i = j+1, \dots, n)\end{aligned}$$

$V = \sum_{i=0}^n V_i$ と置くと, 単一株のモデルに対するリアプノフ関数の計算を単に組み合わせることにより,

$$\dot{V}(\mathbf{x}) = \sum_{i=0}^n S_i \leq 0$$

となる。 V は n 株モデルのリアプノフ関数であり, 今考えている平衡点が大域安定である。Iwasa *et al.* [12] と同様に変異株の侵入解析を行うことができる。免疫刺激項が $q_i v_i z_i$ の形になっても同様である。

なお, Souza and Zubelli [33] は, 細胞性免疫についての同様の n モデルのリアプノフ関数を構成している。

n 株モデルで各株に対応した免疫を考えないモデルにおいては, 基礎再生産数が最大になる株のみが生き残り, 競争排除の原理が成立する。各株に対する捕食者に相当する免疫の存在によって, 複数株の生存が可能になる。

2.7 吸収効果を含めたモデル

病原体が未感染の細胞に感染して細胞中に侵入することにより, 個数が減少する。この効果は無視できる場合もあるが, 病原体の数が少ない場合, または病原体が大きい場合などには必ずしも無視できない。

以下は Kajiwara and Sasaki の研究である。次のモデル

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - g(x)v, \quad \frac{dy}{dt} = g(x)v - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - ug(x)v - bv \quad (8)$$

を考える。ここで $g(x)$ は $g(0) = 0$, $x \geq 0$ で単調増加とし,

$$\left(\frac{g(x)}{x} - \frac{g(x^*)}{x^*} \right) (g(x) - g(x^*)) \leq 0$$

となることを仮定する。内部平衡点 (x^*, y^*, v^*) の存在を仮定し補助的に次の方程式

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - g(x)v, \quad \frac{dy}{dt} = g(x)v - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - u(g(x^*) + b)v \quad (9)$$

を考える。(9) の右辺が定義するベクトル場を $\mathbf{h}(\mathbf{x})$ と書く。関数 $U(x, y, v)$ を

$$U(x, y, v) = \int_{x^*}^x \frac{g(\xi) - g(x^*)}{g(\xi)} d\xi + (y - y^* \log y) + \frac{1}{r}(v - v^* \log v)$$

とすると, (9) の Lyapunov 関数であり, U の (9) に沿った微分は

$$\nabla U(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{h}(\mathbf{x}) = dx^* \left(1 - \frac{g(x^*)}{g(x)} \right) \left(1 - \frac{x}{x^*} \right) + g(x^*)v^* \left(3 - \frac{g(x^*)}{g(x)} - \frac{v^*y}{vy^*} - \frac{y^*g(x)v}{yg(x^*)v^*} \right)$$

となる。 U の (8) に沿った微分は

$$\dot{U}(\mathbf{x}) = \nabla U(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{h}(\mathbf{x}) + \frac{u}{r}(v - v^*)(g(x^*) - g(x)). \quad (10)$$

となる。最後の項は変数が分離されていて決して定符号にならない。そこで次のようにリアプノフ関数を補正する。

$$V(\mathbf{x}) = U(\mathbf{x}) - \frac{u}{r} \left(\int_{x^*}^x \frac{g(\xi) - g(x^*)}{g(\xi)} d\xi \right).$$

そのとき

$$\begin{aligned} \dot{V}(\mathbf{x}) = & dx^* \left\{ 1 - \frac{u}{r} \left(1 + \frac{v^*g(x^*)}{dx^*} \right) \right\} \left(1 - \frac{g(x^*)}{g(x)} \right) \left(1 - \frac{x}{x^*} \right) \\ & + g(x^*)v^* \left(3 - \frac{g(x^*)}{g(x)} - \frac{v^*y}{vy^*} - \frac{y^*g(x)v}{yg(x^*)v^*} \right) \end{aligned}$$

$r > u \left(1 + \frac{v^*g(x^*)}{dx^*} \right)$ のとき右辺は非正であり V は (8) のリアプノフ関数である。

$g(x) = \beta x$ としたモデルに対しては, Iggidr *et al.* [10] でリアプノフ関数が構成されている。Kajiwara and Sasaki [15] では, さらに免疫変数を追加したモデルに対してリアプノフ関数を構成している。免疫変数を追加したモデルのリアプノフ関数の構成は 2.5 節の方法を用いれば見通し良く行うことができる。

2.8 multi-group 感染症モデル

感染症の流行モデルにおいて、集団が感染の観点から異なる性質を持つものに分割されているときに、multi-group 感染症モデルという。Guo *et al.* [13] は次の multi-group SIR モデル

$$\frac{dS_k}{dt} = \Lambda_k - d_k S_k - \sum_{j=1}^n \beta_{kj} S_k I_j, \quad \frac{dI_k}{dt} = \sum_{j=1}^n \beta_{kj} S_k I_j - a_k I_k, \quad (k = 1, \dots, n)$$

を考えた。この方程式では、incidence function は bilinear である。彼らはこの方程式に対してグラフ理論の手法 (Kirchhoff の matrix tree Theorem と数え上げの方法) により、Volterra 型のリアプノフ関数を構成できることを示した。さらに、Guo *et al.* [14] では multi-group SEIR モデルに対しても同じ方法が適用できることを示し、以後の研究に大きな影響を与えた。

右辺の各項についてさまざまに一般化したモデルがあるが、Li and Shuai [25] が、最も一般化した非線形の incidence function のモデル

$$\frac{dS_i}{dt} = \Lambda_i - d_i S_i - \sum_{j=1}^n f_{ij}(S_i, I_j), \quad \frac{dI_i}{dt} = \sum_{j=1}^n f_{ij}(S_i, I_j) - (d_i + \gamma_i) I_i$$

に対してリアプノフ関数を構成した。ただし、 $f_{ij}(S, I)$ に対して課している条件は、multi-group の場合かなり複雑である。なお、この論文の中で、Li and Shuai [25] が用いた方法は、Guo *et al.* [13], [14] の方法とは異なる。

また、Elbasha [4] は HPV 感染モデルに対してリアプノフ関数を構成した。そこでは、両性を集団中の 2 つのグループと考えている。

2.9 SIRS モデル, 回復・再感染モデル

SIR モデル, SEIR モデルでは一旦感染して回復し免疫を得た人は再度感受性クラスに戻ることはないが、実際には免疫が無くなることは有り得ることであり、SIRS モデルなどが研究されている。感受性クラスに戻り得るときはリアプノフ関数の構成は随分難しくなる。その際、quadratic function, composite quadratic function, 対数関数などが使われ、SIR モデルでは省略された R の式も用いられる。ここでは、De-Leon [21] のモデル

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - \beta SI + \gamma R, \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\kappa + \mu + \alpha) I, \quad \frac{dR}{dt} = \kappa I - (\mu + \gamma) R$$

を紹介する。De-Leon [21] は内部平衡点が存在するとき

$$L(S, I, R) = \frac{1}{2}[(S - S^*) + (I - I^*) + (R - R^*)]^2 + \frac{\alpha + 2\mu}{\beta} \left(I - I^* - I^* \log \frac{I}{I^*} \right) + \frac{(\alpha + 2\mu)}{2\kappa} (R - R^*)^2$$

でリアプノフ関数 L を構成している。古典的な SIR モデルの Lyapunov 関数とは随分違う。

患者の回復、さらには再感染も考えたモデルでも、同様の事情が起こる。次の、

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - \beta xv - \mu x + \delta w, \quad \frac{dy}{dt} = \phi w - \alpha y, \quad \frac{dw}{dt} = \beta xv - (\delta + \eta + \phi) w, \quad \frac{dv}{dt} = \sigma y - \gamma v$$

は Bunonomo and De-Leon [1] による途中の段階からの回復を考えたモデルである。回復が入ると難しくなり, $1 < R_0 < 1 + (\eta + \phi)/\delta$ のとき, 通常の Volterra 型の関数に加えて $[(x - x^*) + (w - w^*)]^2$ の形の関数 (composite quadratic function) を追加してリアプノフ関数を構成している。

2.10 ネットワークを使った構成

Li and Shuai [25] はネットワークの考え方を利用して, リアプノフ関数を系統的に構成することを考えた。有向グラフ G 各頂点に固有のダイナミクスが, また各辺にもダイナミクスが割り当てられているとする。

$$\frac{du_i}{dt} = f_i(u_i) + \sum_{j=1}^n g_{ij}(u_i, u_j), \quad i = 1, 2, \dots, n$$

定理 [25] 次が満たされているとする。

1. $V_i(u_i)$, $F_{ij}(u_i, u_j)$ と $a_{ij} > 0$ があって次が満たされている。

$$\frac{dV_i}{dt} = \sum_{j=1}^n a_{ij} F_{ij}(u_i, u_j)$$

2. 重み (a_{ij}) を考えた有向グラフ G の任意の有向サイクル C に沿って次が成り立つ。

$$\sum_{(s,r) \in E(C)} F_{rs}(u_r, u_s) \leq 0$$

そのとき

$$V(u) = \sum_{i=1}^n c_i V_i(u_i)$$

がリアプノフ関数となるような正の定数 c_1, \dots, c_n が存在する。なお, この定数は状況によっては具体的に求めることも可能である。Li and Shuai [25] において, ネットワークを使った構成は, パッチ間を移動する単一種生態モデル, n -パッチ被食者捕食者モデル, nonlinear incidence 関数を持つ multi-group 感染症モデル, bilinear incidence function で時間遅れを入れた multi-group 感染症モデルなどで有効に使われている。

2.11 Differential infectivity model

感染者が感染力などの異なる各状態に存在している状況を, differential infectivity という。これも集団の構造化の一つである。Shuai and van den Driessche [35] は, コレラ菌についての differential

infectivity と、直接感染と飲料水を通じた感染の複数の感染ステージを取り入れたモデル

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Lambda - \sum_{j=1}^n f_j(S, I_j) - \sum_{j=1}^m g_j(S, B_j) - dS, \\ \frac{dI_1}{dt} &= \sum_{j=1}^n f_j(S, I_j) + \sum_{j=1}^m g_j(S, B_j) - (d + \gamma_1 + \alpha_1)I_1, \\ \frac{dI_i}{dt} &= \gamma_{i-1}I_{i-1} - (d + \gamma_i + \alpha_i)I_i, \quad (i = 2, \dots, n) \\ \frac{dB_1}{dt} &= \sum_{j=1}^n h_j(I_j) - \delta_1 B_1, \quad \frac{dB_k}{dt} = \delta_{k-1}B_{k-1} - \delta_k B_k, \quad (k = 2, \dots, m)\end{aligned}$$

を考え、リアプノフ関数を構成している。彼らはその後コレラモデルの一般化についてのリアプノフ関数の構成を行なっている。Bonzi *et al.* [2] も differential infectivity モデルのリアプノフ関数の構成を行なっている。その他, differential susceptibility モデルも研究されている。

3 時間遅れのある微分方程式

生物現象においてさまざまな箇所に時間遅れが発生することより、時間遅れを考えた微分方程式モデルが研究されている。なお、遅れのある微分方程式は解空間が関数からなる集合なので、リアプノフ汎関数を用いる。

常微分方程式に対して有効であった Korobeinikov の方法は、McCluskey によって時間遅れを含む微分方程式の場合に拡張された。そのとき Korobeinikov が用いた相加相乗不等式の代わりに $x - 1 - \log x \geq 0$ のタイプの不等式が用いられ、さらに積分型の汎関数を追加する必要もある。

Kajiwarra *et al.* [16] は、McCluskey の方法に基づいて感染症流行モデル、ウイルス学モデル、免疫モデル、グループ感染モデル等において常微分方程式のリアプノフ関数から遅れのある微分方程式のリアプノフ汎関数の系統的な構成を行った。

なお、遅れの無い場合と同様に SIRS モデル、回復を考えたモデルは難しい。常微分方程式のリアプノフ関数を用いる方法がうまく行かない場合もあり、また時間遅れの場所によって不安定化して振動が発生する場合もある。

3.1 McCluskey の研究

McCluskey は、時間遅れを含むモデルに対して Korobeinikov の方法を拡張し、リアプノフ汎関数を構成する新しい方法を提示した。

次は McCluskey [28] で扱われている時間遅れのある SIR モデル

$$\frac{dS}{dt} = b - \beta SI(t-h) - \mu_1 S, \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI(t-h) - (\mu_2 + \lambda)I, \quad \frac{dR}{dt} = \lambda I - \mu_3 R$$

である。感染発生項の I の部分にのみ遅れを入れている。Volterra 型の関数はこのモデルに有効であるがそれだけでは不十分で、積分型の汎関数も合わせて使う必要がある。上のような離散的な遅れに加えて、distributed delay の入ったモデルも扱っている。

3.2 Kajiwara *et al.* [16] による整理

時間遅れのない常微分方程式にリアプノフ関数が得られているとき、それを用いて、時間遅れを含む微分方程式のリアプノフ関数を比較的容易に作ることができる。Kajiwara *et al.* [16] は、MacCluskey の方法をこの観点で整理し、再構成した。

n -次元自励系常微分方程式

$$\frac{dx}{dt} = f(x). \quad (11)$$

を考える。 $V(x)$ が x の C^1 級関数であるとき解に沿った微分について

$$\dot{V}(x) = \nabla V(x) \cdot f(x) \quad (12)$$

が成り立つ。遅れのある微分方程式

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + g(x, x_t). \quad (13)$$

を考える。 x_t は $x_t(s) = x(t+s)$ で与えられる関数である。 x^* が (11) と (13) 両方の平衡点とする。方程式 (13) の解に沿った微分が

$$\frac{dV(x_t)}{dt} = \nabla V(x) \cdot f(x) + \nabla V(x) \cdot g(x, x_t). \quad (14)$$

となる。第一項がすでに計算されていると、その計算結果を流用することができる。

その際、Korobeinikov が用いていた相加相乗不等式がそのままでは使えないので次のように一般化を行なった。正の数 $a_1, \dots, a_n, b_1, \dots, b_n$ に対して $a_1 \cdots a_n = b_1 \cdots b_n$ でなくても次が成立する。

$$n - \sum_{i=1}^n \frac{b_i}{a_i} + \log \prod_{i=1}^n \frac{b_i}{a_i} \leq 0$$

Kajiwara *et al.* [16] 中では Lyapunov 汎関数の計算でこれを若干変形した不等式を多様する。さらに、 $H(t) = t - 1 - \log t$, $c > 0$ とし $U_\tau(x_t; c)$ を次のように置き McCluskey にならって積分型の汎関数

$$U_\tau(x_t; c) = \int_0^\tau H\left(\frac{x(t-\eta)}{c}\right) d\eta. \quad (15)$$

を定義する。

これらを用いて、Kajiwara *et al.* [16] の中で、以前の研究で示されている遅れのある微分方程式のリアプノフ汎関数の構成の多くが見通しよく得られること、また新しいリアプノフ汎関数の構成も系統的に得られることなどを示した。

3.3 体内の感染症モデル

時間遅れを導入した体内の感染症モデルを考えよう。incidence function は nonlinear とする。Huang *et al.* [8] は、次の形のモデル

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= s - dx - F(x, v), & \frac{dy}{dt} &= e^{-\mu_1 \tau_1} F(x(t - \tau_1), v(t - \tau_1)) - aG(y), \\ \frac{dv}{dt} &= e^{-\mu_2 \tau_2} G(y(t - \tau_2)) - uv \end{aligned}$$

に対して McCluskey 流のリアプノフ汎関数の構成を行った。 F, G には適切な仮定が必要であり、これは過去のさまざまなモデルの一般化になっている。Korobeinikov[18] と同様の仮定を置いてリアプノフ汎関数を構成することができる。このモデルにおいては、 F の二つの変数に同じ遅れが入っており、これによって積分型の汎関数の構成が比較的容易になっている。

体内の感染症モデルにおいては、免疫変数を含めたモデルも重要である。Huang *et al.* [9] は、Huang *et al.* [8] のモデルに細胞性免疫を入れたモデルを考えた。次のモデル

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - f(x, v), & \frac{dy}{dt} &= e^{-\mu_1 \tau_1} f(x(t - \tau_1), v(t - \tau_1)) - ay - pyz, \\ \frac{dv}{dt} &= are^{-\mu_2 \tau_2} y(t - \tau_2) - bv, & \frac{dz}{dt} &= qyz - mz.\end{aligned}\quad (16)$$

はその若干の一般化である。これは intracellular delay を入れたものであり、Kajiwarara *et al.* [16] においてリアプノフ汎関数が構成されている。Kajiwarara *et al.* [16] においては、体液性免疫のモデルも扱われている。

3.4 時間遅れによる不安定化

Huang *et al.* [9] は、同じタイプのモデルに別の形の時間遅れを入れた次のモデル

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv, \quad \frac{dy}{dt} = \beta xv - ay - pyz, \quad \frac{dv}{dt} = ary - bv, \quad \frac{dz}{dt} = qy(t - \omega)z(t - \omega) - ez$$

を考えた。この場合は、ある範囲のパラメータにおいて、stability switch が起こって大域安定であった内部平衡点が不安定化することを示した。時間遅れの入れ方によって不安定化が起こる場合と起こらない場合があることがわかる。

この問題に関連しては、Li and Shu [23], Li and Shu [24] があり、不安定化してどのような挙動が起こるかが研究されている。

3.5 遅れのある感染症流行モデル (Nonlinear incidence)

Huang and Takeuchi [7] は、離散的な時間遅れを含んだ感染症流行

$$\frac{ds}{dt} = \mu - \mu s - f(s, i(t - \tau)), \quad \frac{di}{dt} = f(s, i(t - \tau)) - (\sigma + \mu)i$$

およびいくつかの類似のモデルについて研究した。これらのモデルに対して、リアプノフ汎関数を構成している。その他の型の時間遅れを含むモデルを、変数の取替えによって扱いやすいモデルに変換することも行なっている。

3.6 遅れのある multi-group 感染症モデル

multi-group 感染症についても、時間遅れを入れたモデルが研究されている。bilinear incidence function のモデルにおいては、Li and Shuai [25] において、次のモデル

$$\frac{dS_i}{dt} = \Lambda_i - d_i^S S_i - \sum_{j=1}^n \beta_{ij} S_i I_j(t - \tau_j), \quad \frac{dI_i}{dt} = \sum_{j=1}^n \beta_{ij} S_i I_j(t - \tau_j) - (d_i^I + \gamma_i) I_i$$

のリアプノフ関数が構成された。また同じタイプで分配的な遅れにしたモデルに対しては, Li *et al.* [26] でリアプノフ汎関数が構成されている。上のモデルに対するリアプノフ汎関数の構成は Kajiwara *et al.* [16] において例として取り上げている。

このモデルに対してさまざまな一般化が行われている。Chen and Sun [3] は, S の部分のみを nonlinear にして I のみに遅れを入れたモデルを扱っている。Shu *et al.* [34] は, incidence function の形を S の関数と I の関数の積の形にしたモデルを扱っており, これは, Kajiwara *et al.* [16] の中で取り扱われたものとほぼ同じである。incidence function を一般の非線形関数にしたモデルについては, 現時点ではまだリアプノフ汎関数は得られていないようである。

4 齢構造モデル

感染症モデルなどで, 集団の構成員を年齢, さらに感染してから経過時間などでさらに細分するモデルが作られており, 齢構造モデルと呼ばれる。齢構造モデルに対しても, リアプノフ汎関数を構成して平衡点の大域安定性を示す議論は重要である。また, 時間遅れを含むモデルはしばしば齢構造モデルから再構成することができ, 齢構造モデルにおけるリアプノフ汎関数の構成を時間遅れを含むモデルに使える場合もある。

4.1 感染症モデル

遅れのある微分方程式で, 遅れのタイプによっては常微分方程式のリアプノフ関数からリアプノフ汎関数を構成することが難しい場合がある。

McCluskey [30] は一定時間 τ だけ感染性期間に滞在するモデル

$$\frac{dS}{dt} = \mu - \mu S - \beta SI, \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - e^{-\mu\tau} \beta S(t - \tau) - \mu I \quad (17)$$

を考えた。このモデルでは, 常微分方程式からの摂動でリアプノフ汎関数を作る方法は適用が難しい。遅れをゼロにすると最初の2項が消えてしまう。

前のモデルにリアプノフ汎関数を構成するため, 次の齢構造モデル

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu - \mu S - \beta S \int_0^\tau i(t, a) da, & \frac{\partial i(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial i(t, a)}{\partial a} &= -\mu(t, a) i(t, a) \\ i(t, 0) &= \beta S \int_0^\tau i(t, a) da \end{aligned}$$

を考える。 a は感染してから経過時間を表す。 I の値は全ての感染齢の個体の総和であるので,

$$I(t) = \int_0^\tau i(t, a) da$$

と置く。 dI/dt を計算すると

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \frac{d}{dt} \int_0^\tau i(t, a) da = \int_0^\tau \frac{\partial}{\partial t} i(t, a) da \\ &= - \int_0^\tau \left(\frac{\partial}{\partial a} i(t, a) + \mu i(t, a) \right) da = -i(t, a)|_0^\tau - \mu \int_0^\tau i(t, a) da \\ &= i(t, 0) - i(t, \tau) - \mu I \end{aligned}$$

となる。境界条件より $i(t, 0) = \beta SI$ である。特性曲線に沿った積分で $i(t, \tau)$ が求められる。

$$i(t, \tau) = e^{-\mu\tau} i(t - \tau, 0) = e^{-\mu\tau} S(t - \tau) I(t - \tau)$$

以上より

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - e^{-\mu t} \beta S(t - \tau) - \mu I$$

となり、年齢構造モデルから元の遅れのある微分方程式が導かれる。

年齢構造モデル

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu - \mu S - \beta S \int_0^\tau i(t, a) da, & \frac{\partial i(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial i(t, a)}{\partial a} &= -\mu(t, a) \\ i(t, 0) &= \beta S \int_0^\tau i(t, a) da \end{aligned} \quad (18)$$

に戻る。endemic な平衡状態を $(S^*, i^*(a))$ とする。 $g(x) = x - 1 - \log x$, $\alpha(a) = \beta \int_a^\tau i^*(\sigma) d\sigma$ とする。Magal *et al.* [28] は V を

$$V(S, i(\cdot)) = g\left(\frac{S}{S^*}\right) + \int_0^\tau \alpha(a) g\left(\frac{i(t, a)}{i^*(a)}\right) da$$

と定義し、 $R_0 > 1$ のとき V が (18) のリアプノフ汎関数となり、内部平衡点が大域安定となることを示した。従って最初の (17) の内部平衡点も大域安定となる。

G.Huang *et al.* [5] の次のモデル

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \mu_1 S - g(I)S, & \frac{dE}{dt} &= g(I)S - g(I(t - \tau_1))S(t - \tau_1)e^{-\mu_2\tau_1} - \mu_2 E, \\ \frac{dI}{dt} &= g(I(t - \tau_1))S(t - \tau_1)e^{-\mu_2\tau_1} - g(I(t - \tau_1 - \tau_2))S(t - \tau_1 - \tau_2)e^{-\mu_2(\tau_1 + \tau_2)} - \mu_2 I \end{aligned}$$

も同じく常微分方程式のリアプノフ関数からリアプノフ汎関数を作るのが難しい例である。

4.2 体内モデル

遅れのある微分方程式を調べるために年齢構造モデルを利用する手法は、体内の感染症モデルでも行われている。Huang *et al.* [6] は次の例構造モデル

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= s - dT - kVT, & \frac{\partial i(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial i(a, t)}{\partial a} &= -\delta(a)i(a, t) \\ \frac{dV}{dt} &= \int_0^\infty p(a)i(a, t) da - cV, & i(0, t) &= kV(t)T(t) \end{aligned} \quad (19)$$

を考えた。 a は感染してから経過時間である。

感染症流行モデルと同様に、 $\alpha(a)$ を

$$\alpha(a) = \int_a^\infty p(\sigma) e^{-\int_a^\sigma \delta(s) ds} d\sigma$$

と定義する。 α は $\alpha'(a) = \delta(a)\alpha(a) - p(a)$ の解である。 $R_0 > 1$ のとき

$$U_2(t) = \left(T - T^* - T^* \log \frac{T}{T^*} \right) + \frac{1}{N} \int_0^\infty \alpha(a) i^*(a) \left(\frac{i(a, t)}{i^*(a)} - 1 - \log \frac{i(a, t)}{i^*(a)} \right) da + \frac{1}{N} \left(V - V^* \log \frac{V}{V^*} \right)$$

と U_2 を定義する。 $N = \int_0^\infty p(a)\sigma(a) da$ としている。Huang *et al.* [6] は、 $R_0 > 1$ のとき U_2 が (19) のリアプノフ汎関数となり、(19) の内部平衡点が大域安定となることを示した。

感染してから時間 τ の間は死亡率は μ_1 とする。Huang *et al.* [6] に従い次のように

$$\delta(a) = \begin{cases} \mu_1 & 0 \leq a < \tau \\ \delta_1 & a \geq \tau \end{cases} \quad p(a) = \begin{cases} 0 & 0 \leq a < \tau + \omega \\ p_1 & a \geq \tau + \omega \end{cases}$$

$\delta(a)$, $p(a)$ を定義する。感染細胞の総量 $I(t)$ を

$$I(t) = \int_\tau^\infty i(a, t) da$$

と定める。感染能力を持った後のみカウントしている。 $i(\infty, t) = 0$ を使うと

$$\frac{dI}{dt} = i(\tau, t) - i(\infty, t) - \delta_1 I = e^{-\mu_1 \tau} i(t - \tau, 0) - \delta I = e^{-\mu_1 \tau} \beta(TV)(t - \tau) - \delta I$$

となる。一方

$$\begin{aligned} \int_0^\infty p(a) i(a, t) da &= \int_{\tau+\omega}^\infty p_1 i(a, t) da \\ &= \int_{\tau+\omega}^\infty p_1 e^{-\delta_1 \omega} i(a - \omega, t - \omega) da = p_1 e^{-\delta_1 \omega} \int_\tau^\infty i(a, t - \omega) da = p_1 e^{-\delta_1 \omega} I(t - \omega) \end{aligned}$$

である。

そのときモデル (19) は遅れのある微分方程式

$$\frac{dT}{dt} = s - dT - kVT, \quad \frac{dI}{dt} = e^{-\mu_1 \tau} kV(t - \tau)T(t - \tau) - \delta_1 I, \quad \frac{dV}{dt} = e^{-\omega \delta_1} p_1 I(t - \omega) - cV$$

と同等である。遅れのある微分方程式の平衡点の大域安定性を年齢構造モデルの立場から研究することがもできる。

参考文献

- [1] B.Bunonomo and C.V.De-Leon, *Global stability for an HIV-1 infection model including an eclipse state of infected cells*, J. Math. Anal. Appl., 385(2012), 709–720
- [2] Bonzi, Fall, Igdir and Sallet, *Stability of differential susceptibility and infectivity epidemic models*, J. Math. Biol., 62(2011), 39–64

- [3] H.Chen and J.Sun, *Global stability of delay multi-group epidemic models with group mixing and nonlinear incidence rate*, Appl. Math. Comp., 218(2011), 4391-4400
- [4] E.H.Elbashha, *Global stability of equilibria in a two-sex HPV vaccination model*, Bull. Math. Biol., 70(2008), 894-909
- [5] G.Huang, E.Beretta and Y.Takeuchi, *Global stability for epidemic model with constant latency and infectious period*, Math. Biosc. Eng., 9(2012), 297-312
- [6] G.Huang, X.Liu and Y.Takeuchi, *Lyapunov functions and global stability for age-structured HIV infection model*, SIAM J. Appl. Math., 72(2012), 25-38
- [7] G.Huang and Y.Takeuchi, *Global analysis on delay epidemiological dynamic models with nonlinear incidence*, J. Math. Biol., 63(2011), 125-139
- [8] G.Huang, Y.Takeuchi and W.Ma, *Lyapunov functionals for delay differential equations model of viral infections*, SIAM J. Appl. Math., 70(2010), 2693-2708
- [9] G.Huang, H.Yokoi, Y.Takeuchi, T.Kajiura and T.Sasaki, *Different effects of intracellular delay, immune activation delay and nonlinear incidence rate on viral dynamics*, JJIAM, 28(2011), 383-411
- [10] A.Iggidr, J-C.Kamgang, G.Sallet and J-J.Tewa, *Global analysis of new malaria intrahost models with a competitive exclusion principle*, SIAM J. Appl. Math., 67(2006) 260-278.
- [11] T.Inoue, T.Kajiura and T.Sasaki, *Global analysis of immune dynamics with n -strains*, J. Biological Dynamics, 4(2010), 282-295
- [12] Y.Iwasa, F.Michor, and M.A.Nowak, *Some Basic Properties of Immune Selection*, J. Theor. Biol., 229 (2004) 179-188.
- [13] H.Guo, M.Y.Li and Z.Shuai, *Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models*, Canad. Appl. Math. Quart., 14(2006), 259-284
- [14] H.Guo, M.Y.Li and Z.Shuai, *A graph-theoretic approach to the method of global Lyapunov functions*, Proc. Amer. Math. Soc., 136(2008), 2793-2802
- [15] T.Kajiura and T.Sasaki, *Global stability of pathogen-immune dynamics with absorption*, J. Biological Dynamics, 4(2010), 258-269
- [16] T.Kajiura, T.Sasaki and Y.Takeuchi, *Construction of Lyapunov functionals for delay differential equations in virology and epidemiology*, Nonlinear Analysis RWA, 13(2012), 1802-1826.
- [17] A.Korobeinikov, *Global properties of basic virus dynamics models*, Bull. Math. Biol., 66(2004) 876-883.

- [18] A.Korobeinikov, *Lyapunov functions and global stability for SIR and SIRS epidemiological models with non-linear transmission*, Bull. Math. Biol., 30(2006), 615–626
- [19] A.Korobeinikov, *Global properties of infectious disease models with nonlinear incidence*, Bull. Math. Biol., 69(2007) 1871–1886
- [20] A.Korobeinikov, *Stability of ecosystem: global properties of a general predator-prey model*, Math. Med. Biol., 26(2009), 309–321
- [21] C.V.De-Leon, *Constructions of Lyapunov functions for classic SIS, SIR and SIRS model with variable population size*, preprint
- [22] J.Lang and M.Y.Li, *Stable and transient periodic oscillations in a mathematical models for CTL response to HTLV-I infection*, J. Math. Biol., 65(2012), 181–199
- [23] M.Y.Li and H.Shu, *Global dynamics of a mathematical model for HTLV-1 infection of CD_4^+ cells with delayed CTL response*, Nonl. Anal. RWA, 13(2012), 1582–1592
- [24] M.Y.Li and H.Shu, *Multiple stable periodic oscillations in a mathematical model of CTL response to HTLB-1 infection*, Bull. Math. Biol., 73(2011), 1774–1793
- [25] M.Y.Li and Z.Shuai, *Global-stability problem for coupled systems of differential equations on network*, J. Diff. Eq., 248(2010), 1–20
- [26] M.Y.Li, Z.Shuai and C.Wang, *Global stability of multi-group epidemic models with distributed delays*, J. Math. Anal. Appl., 361(2010), 38–47,
- [27] P. Magal, G.Webb and C.McCluskey, *Lyapunov functional and global asymptotic stability for an infection-age model*, Appl. Anal., 89(2010), 1109–1140
- [28] C.C.McCluskey, *Complete global stability for an SIR epidemic model with delay - distributed or discrete*, Nonl. Anal. RWA, 11(2010), 55–59
- [29] C.C.McCluskey, *Global stability of an SIR epidemic model with delay and general nonlinear incidence*, Math. Biosc. Eng., 7(2010), 837–850
- [30] C.C.McCluskey, *Delay versus age-of-infection - Global stability*, Appl. Math. Comp., 217(2010), 3046–3049.
- [31] M.A.Nowak and C.R.M.Bangham, *Population dynamics of immune responses to persistent viruses*, Science, 272(1996) 74–79.
- [32] H.Pang, W.Wang and K.Wang, *Global properties of virus dynamics with CTL immune response*, J. Southwest China Normal Univ., 30(2005) 797–799.
- [33] M.A.Souza and J.P.Zubelli, *Global stability for a class of virus models with cytotoxic t Lymphocyte immune response and antigen variation*, Bull. Math. Biol., 2010

- [34] H.Shu, D. Fan and J. Wei, *Global stability of multi-group SEIR epidemic models with distributed delays and nonlinear transmission*, Nonl. Anal. RWA, 13(2012), 1581–1592
- [35] Z.Shuai and P.van den Driessche, *Global dynamics of cholera models with differential infectivity*, Math. Biosc., 234(2011), 118–126
- [36] Z.Yuan and L.Wang, *Global stability of epidemiological models with group mixing and non-linear incidence rates*, Nonl. Anal. RWA, 11(2010), 995–1004.